FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N° 544

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Gilbert MALKA

né le 26 décembre 1933 à RELIZANE (Algérie)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES DE LA DREPANOCYTOSE
A PROPOS DE DEUX CAS

Président : M. R. KOURILSKY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Gilbert MALKA

né le 26 décembre 1933 à RELIZANE (Algérie)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES DE LA DREPANOCYTOSE
A PROPOS DE DEUX CAS

Président : M. R. KOURILSKY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A mon frère,

A André-Pierre,

A ma famille,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur R.KOURILSKY

- Membre de l'Académie de Médecine
- Professeur de Clinique Médicale
- Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
- Officier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

- En témoignage respectueux de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé R.PIERON

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

- qui m'a inspiré ce travail et m'a aidé pour le mener à bien;
- Qu'il soit ici remercié.

En témoignage respectueux de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé G.DECROIX

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

- qui sut m'aider dans ce travail,
- qu'il soit ici remercié.

En témoignage respectueux de ma profonde gratitude.

A tous mes Maîtres des Hôpitaux de Paris.

LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES DE LA DREPANOCYTOSE :

A PROPOS DE DEUX CAS.

I - INTRODUCTION

- Depuis l'observation princeps de HERRICK (35) en 1910, qui décrivit cette maladie sous la nom d'anémie à hématies falciformes, la liste des travaux qui sont consacrés à la drépanocytose ne cesse de s'accroître.

- Décrite d'abord chez les noirs américains, où elle atteint huit pour cent environ de la population pour les formes hétérozygotes (formes frustres ou Sicklémie) et 0,2 % pour les formes homozygotes (formes graves ou Sicklanémie), elle fut retrouvée par la suite dans le continent Africain particulièrement du Sud du Sahara jusqu'au Nord du Zambèze avec une fréquence moyenne de 15 %.

- Si elle atteint électivement la race noire, la race blanche n'en est pas exempte puisqu'on la retrouve dans tout le bassin méditerranéen (A.F.N., Sicile, Grèce, Turquie) et aussi dans le continent Indien : (Veddites-Yemen).
Qui plus est le foyer originel (Hense 36) serait précisément le foyer Indien : A partir de là l'anomalie génotypique se serait répandue dans les autres foyers : Africain, Américain, Bassin méditerranéen, à la faveur des grandes migrations et des métissages.

HISTORIQUE :

Depuis 1910, date de la première observation de Herrick (35), cinq grandes étapes ont marqué l'histoire des connaissances acquises sur cette maladie :

-En 1917, EMMEL, réalise pour la première fois le falciformation in vitro. Cette expérience permet de mettre en lumière à côté des formes graves (avec hématies falciformées in vivo) les formes frustres. Ce test qui porte le nom de son auteur est encore utilisé de nos jours.

- En 1949, PAULING (59) réalise la séparation électrophorétique de l'hémoglobine normale et de l'hémoglobine des sujets atteints de la tare.

- En 1947, NEEL (54, 55, 56 et 57) montre le caractère héréditaire de la tare qui se transmet selon les lois mendeliennes.

- L'année 1951 est marquée par les travaux de WEELS et ITANO (86) sur la constitution de l'hémoglobine.

La drépanocytose devient une "maladie moléculaire".

- En 1953-1954, SMITH et CONLEY (78) découvrent d'autres hémoglobines anormales. La drépanocytose rentre dans le cadre plus général des hémoglobinopathies.

- En 1953 se tient aux Etats-Unis un symposium sur les hémoglobines, placé sous la direction de NEEL.
Un système alphabétique de dénominations, par ordre de découverte y fut adopté. Système qui comporte deux exeptions : l'hémoglobine de la drépanocytose garde la lettre S (initiale de Sicklanemia) au lieu de la lettre B qui ne sera pas utilisée. La lettre A étant conservée pour définir l'hémoglobine normale de l'adulte; l'hémoglobine foetale conserve la lettre F. Aujourd'hui plus de dix variétés d'hémoglobine sont définies.
A Istamboul en 1958 un Congrès est consacré à l'étude des hémoglobinopathies et des hémoglobines anormales.

Au terme de ces travaux peut-on tenter une définition de cette maladie ?

La drépanocytose est une hémoglobinopathie génotypique ou dyshémoglobinose, caractérisée par la présense d'une hémoglobine anormale (de type S) en quantité plus ou moins grande selon son caractère homo ou hétérozygote.
Cette hémoglobine a une constitution chimique bien définie, une mobilité électrophorétique bien précise. Elle donne lieu, dans certaines conditions que nous reverrons, au phénomène de falciformation ou "Sickling" in vivo et in vitro.

- Cette tare atteint non seulement la race noire mais aussi la race blanche.

- Elle se transmet selon les lois mendéliennes de l'hérédité sur le mode autosomique dominant. C'est dire que l'on trouvera deux formes de la maladie : une forme homozygote, grave, dont la formule sera (S - S); une forme hétérozygote type (S - A) auquel il convient d'ajouter les formes mixtes : association d'une drépanocytose à une thalassémie ou à une autre hémoglobinopathie, C, D, par exemple : (S - C) ou (S - D).

RAPPEL CLINIQUE :

Cette opposition entre formes homozygotes et formes hétérozygotes, nous allons le retrouver en clinique :
(20 - 60 - 11 - 17 - 52 - 15 - 63 - 22 - 23 - 71 - 37 - 2 - 49 - 19).

La forme homozygote est la mieux connue : tous les auteurs sont d'accord pour souligner sa gravité, de fait il est rare que les individus atteignent l'âge adulte.

La maladie se révèle tôt en règle dans la première année de la vie, exceptionnellement avant trois mois.

Elle se manifeste par :

un syndrome ictérique de type hémolytique souvent discret associé à une : anémie et à une hépatosplénomégalie.

Il s'agit d'une anémie normochrome ou légèrement hypochrome autour de 2 à 3 millions, variable avec les poussées; elle s'accompagne de signes de régénération globulaire : réticulocytose (entre 5 et 25 %), normoblastose sanguine; présence, assez rare, en dehors des poussées d'hématies falciformes.

Le volume et le diamètre moyens des hématies sont normaux; la durée de vie des hématies est diminuée environ de moitié (40 à 60 jours).
Il n'y a pas d'anticorps anti-érythrocytaires.
La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est augmentée.
Deux examens permettent un diagnostic de certitude :

- d'une part, le test de falciformation que l'on peut réaliser in vitro (EMMEL) ou in vivo (technique de Diggs et Pettit).

- d'autre part, l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Les troubles du développement staturo pondéral sont constants, ils peuvent s'accompagner de retard de la puberté.

- Les troubles trophiques sont fréquents : ulcères de jambe (16 à 75 % dans certaines statistiques).

- Les signes osseux sont surtout des signes radiologiques :
  - aspect poreux de la diploé
  - ostéoporose avec élargissement de la cavité médullaire.
  - images d'infarctus osseux qui peuvent se surinfecter et aboutir à une ostéomyélite.

Les crises douloureuses des membres, des articulations peuvent en imposer pour un rhumatisme articulaire aigu.

- Les signes cardio vasculaires sont à type de tachycardie, de souffle systolique, de gros coeur avec saillie de l'arc pulmonaire, de modifications de l'électrocardiogramme (allongement de P.R.) mais toujours plus discrètes que dans les atteintes endocarditiques lors d'une maladie de Bouillaud.

- Troubles de la repolarisation, l'anémie semble être la cause majeure de ces phénomènes mais nous reverrons que les altérations pulmonaires ne sont pas sans réagir sur le coeur.

- Les manifestations pulmonaires font l'objet de ce travail.

L'évolution est chronique : l'âge adulte est rarement atteint, les sujets sont emportés par une poussée aiguë de déglobulisation ou par un infarctus. Thromboses des membres, du système nerveux central, thromboses rénales, spléniques, osseuses, pulmonaires. Coronariennes, des corps caverneux avec priapisme.

La forme hétérozygote lui a longtemps été opposée et certains auteurs tels que DIGGS (18) et BRAIN (10) lui nient toute signification pathologique.
En fait les publications des cas, parfois mortels de formes hétérozygotes abondent : SULLIVAN (81) publie un cas d'infarctus splénique survenu au cours d'un vol en avion chez un sicklémique; PRATT-THOMAS (64) constate l'existence d'infarctus viscéraux au cours d'autopsies de noirs sicklémiques. BOBER (7) rapporte un cas de mort par falciformation intravasculaire massive. Fourquet (23) dans sa thèse fait état de

manifestations neuro-psychiques chez les sicklémiques. LEWIN (43) rappelle les principaux accidents viscéraux possibles au cours de la drépanocytose hétérozygote : Infarctus spléniques, hématurie, thrombose cérébrale, infarctus pulmonaire. MARTIN (49) leurs consacre une thèse en 1964 : ces accidents sont provoqués par une hypoxie quelconque chez ces sujets qui jusqu'alors toléraient bien leur tare. Il en est de même des formes mixtes de double hétérozygotie : type S - C par exemple : observations de BACH (6), de GIRARD (25) au sujet de la forme S - C et l'observation de TURPIN (84), au sujet d'une thalasso drépanocytose. Et comme le disent R.KOURILSKY, R. PIERON et coll. (40) :

"Les manifestations que l'on peut observer, en particulier sur le plan respiratoire au cours de la drépanocytose homozygote ou de la drépanocytose hétérozygote sont comparables dans leur type; il semble qu'elles ne diffèrent que par leur degré". Il en va de même pour les formes associées à une autre hémoglobinopathie.

- Si nous avons choisi d'étudier les manifestations pulmonaires de la drépanocytose c'est qu'elles ont une place privilégiée.
Nous avons vu plus haut que les sujets sicklémiques hétérozygotes ou encore que les sujets porteurs d'une double tare étaient en équilibre mais en équilibre instable. Muette cliniquement leur maladie l'est jusqu'au jour où placé dans des conditions particulières le sujet va voir sa tare se décompenser et sa maladie se révéler. Parmi ces conditions favorisantes l'une domine toutes les autres : c'est l'anoxie qui entraîne la falciformation intravasculaire et leur cortège d'accidents viscéraux. Cette baisse de la pression d'oxygène peut être entraînée par l'altitude, par une anesthésie, mais aussi par une infection broncho-pulmonaire. La falciformation ainsi induite entraînera à son tour une thrombose vasculaire qui pourra intéresser les capillaires pulmonaires au même titre que les autres viscères (infarctus osseux ou spléniques). Ces infarctus pulmonaires vont encore diminuer la tension d'oxygène d'où le cercle vicieux.

Par ailleurs, ils pourront se surinfecter et entraîner ainsi une majoration de la décompensation.

Nous étudierons ces faits à la faveur de deux observations recueillies dans le service du Professeur R. KOURILSKY (Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-Antoine Paris).

Toutes deux concernent des adultes porteurs hétérozygotes de la tare drépanocytaire. La première concerne un sujet de race noire, la seconde un sujet de race blanche Sicilien d'origine.

Ces deux observations quoique très différentes se complètent et résument, nous semble-t-il, assez bien les manifestations pulmonaires de la drépanocytose.

Après l'étude de ces 2 observations et après avoir tenté d'expliquer la pathogénie de ces phénomènes nous nous poserons la question de savoir si les infections respiratoires ne sont pas plus fréquentes chez les malades porteurs de la tare drépanocytaire que chez les autres et en particulier en ce qui concerne l'infection tuberculeuse.

Enfin nous tenterons en conclusion de dégager quelques directives pratiques et thérapeutiques.

II - OBSERVATIONS

Observation n° 1 : cette observation inédite nous a été confiée par le Professeur Agrégé G.DECROIX que nous tenons à remercier ici.

Monsieur Ka.... entre dans le service le 28 septembre 1965 pour une pneumopathie traînante.

Il s'agit d'un jeune noir de 28 ans originaire de Guinée, vivant au Congo ex-Belge depuis 4 ans; commerçant de tissus il est très souvent amené à se déplacer en avion.

Ce sujet n'a jamais souffert d'aucune affection respiratoire.

En Juillet 1965 il se rend en Europe par avion.

Ce voyage se passe bien, sans aucun incident. Deux semaines après son retour au Congo (toujours par avion), il ressent une douleur aiguë de la base thoracique droite se bilatéralisant rapidement en quelques jours.

En même temps apparaît une toux exagérant la douleur et ramenant une expectoration blanchâtre striée parfois de quelques filets de sang. Asthénie, anorexie et amaigrissement incitent le malade à consulter un médecin au Katanga qui prescrit une antibiothérapie par voie parentérale (probablement, sans que l'on puisse l'affirmer, association pénicilline - streptomycine, deux injections intramusculaires par jour pendant une semaine).

Ce traitement entraîne, semble-t-il, une amélioration notable, mais rapidement et durant les mois d'août et septembre les mêmes troubles réapparaissent par poussées s'accompagnant de fièvre (qu'on ne peut préciser davantage le malade ne prenant pas sa température).

Devant cette évolution traînante, décision est prise de venir consulter à Paris. Le voyage se fait encore en avion sans incident notable. A son entrée dans le service le malade est fébrile (38,3°) ne tousse pas mais conserve une douleur thoracique étendue à toute la base gauche; intense et permanente, cette douleur est exagérée par l'inspiration profonde.

Cliniquement, il existe une matité de la base gauche avec une diminution du murmure vésiculaire aux deux bases.

La radiographie : thoracique du 29 septembre montre en effet une atteinte des deux bases.

A gauche : Il existe un infiltrat assez dense se projetant au niveau de la partie antérieure du sixième espace et contigu au diaphragme dont on ne retrouve pas la limite; on constate une ligne bordante le long de la paroi thoracique; de plus, il existe une image de pédiculite de la bronche lobaire inférieure.

A droite : on constate l'existence d'une attraction diaphragmatique; d'un infiltrat le long de la lobaire inférieure, d'une réaction pleurale obscurcissant le cul de sac et, d'autre part, au niveau de la bronche l'existence d'un infiltrat oblong, paraissant être ganglionnaire, le long du segment intermédiaire.

- Dix jours après, on constate une aggravation importante de l'infiltrat du côté gauche et de la réaction pleurale. A droite on constate une rectification du diaphragme et l'apparition d'une petite ligne de Damoiseau. L'image d'apparence ganglionnaire n'a pas changé.

Il s'agit donc d'une double atteinte pleuro-pulmonaire droite et gauche avec épanchement minime, discrète fibrose de la plèvre et atteinte ganglionnaire comme le confirmèrent les tomographies.

- Ce syndrome s'accompagnait d'une fièvre qui céda spontanément et dont les caractéristiques furent les suivants :

Accélération de la vitesse de sédimentation à 71 mm à la première heure et 110 à la 2ème.

Absence d'anémie à la numération sanguine :

- 4 millions 50.000 globules rouges avec 83,3 % d'hémoglobine et un hématocrite à 37 %.

Absence de leucocytose : 7.200 blancs.

Absence de polynucléose avec 66 % de polynucléaires neutrophiles

dont 7 % de polynucléaires éosinophiles

20 % de lymphocytes

6 % de monocytes

1 % de plasmocytes.

Absence d'ictère même biologique puisque le taux de la bilirubine était de 3 mg./l.

- Pendant le séjour du malade dans le service au bout de 15 jours de repos au lit sans aucune thérapeutique, la température revient à la normale après quelques ondulations. La radiographie montre un nettoyage des images, une diminution considérable des ombres

vasculaires pulmonaires des deux côtés, et de l'image ganglionnaire droite; un éclaircissement bilatéral des diaphragmes, une régression des épanchements des deux côtés mais une persistance des lignes bordantes à droite comme à gauche et des tractus d'aspect fibreux presque parallèles au diaphragme, des deux côtés et à un centimètre environ.

Par contre, le plus touché reste encore le côté gauche où il persiste une opacité se projetant sur le bord gauche du coeur à la hauteur de l'arc postérieur de la 9ème côte; le hile gauche reste encore flou. A droite, le ventricule droit se voit très nettement, il déborde de 1 cm le médiastin; la pointe du coeur paraît engainée d'une opacité discrète. Les différents électrocardiogrammes resteront normaux.

Parallèlement à l'amélioration clinique et radiologique on note une diminution de la vitesse de sédimentation à 9 mm à la première heure et à 20 mm à la seconde.

La numération ne montre toujours pas d'anémie :

- globules rouges : 4.520.000
- hémoglobines : 85,8 %
- hématocrite : 40 %

La formule sanguine montre une discrète leucopénie avec lymphocytose :

- globules blancs : 5.900
- Polynucléaires : 41 %
- Polynucléaires éosinophiles : 25 %
- Lymphocytes : 51 %
- Monocytes : 8 %

- Il existe un élément inflammatoire important démontré par l'augmentation des gamma-globulines, les alpha 1, alpha 2 et bêta globulines sont normales.

Il est à noter que cette augmentation des gamma-globulines survit à la diminution de la vitesse de sédimentation globulaire.

La spirographie qui n'a été faite que lors de l'amélioration clinique et radiologique du malade montre essentiellement une diminution de la capacité vitale (C.V.) en relation probable avec l'étendue de l'atteinte parenchymateuse.

- C.V. = 3,140 l soit un déficit de 46 %
- V.E.M.S. = 2,580 l soit un déficit de 45 %

(sans participation bronchique au test à l'acécoline).

- Coefficient de Tiffeneau : $\frac{\text{VEMS}}{\text{C.V.}} \times 100 = \text{NORMAL.}$

La Gazométrie réalisée à la même date est normale :

- Pa 0^2 = 98,5 mm de mercure
- CO^2 total = 65,9 (normal de 53 à 60)
- CO^2 combiné = 28,4 (normal de 23 à 25)

(Bicarbonates exprimés en milliéquivalent).

- p CO^2 = 41,7 (N = de 36 à 44)
- pH = 7,45 (N = de 7,38 à 7,42)

L'épreuve d'effort est bien supportée tant sur le plan ventilatoire que cardio-circulatoire, sans trouble de l'hématose tant au repos qu'après épreuve d'effort.

. Devant ce syndrome pleuro-pulmonaire fébrile plusieurs étiologies furent discutées.

. S'agissait-il d'une tuberculose pulmonaire ? l'intradermo-réaction à la tuberculine (3 unités) était faiblement positive; mais l'absence de B.K. aux tubages répétés l'aspect peu évocateur des images radiologiques ainsi que l'évolution spontanément régressive en trois semaines permettaient d'écarter cette étiologie.

Pneumopathie bactérienne ? Certes le 1er épisode, en Guinée, avait cédé semble-t-il aux antibiotiques, les rechutes pouvaient être mises sur le compte d'une antibiothérapie insuffisamment prolongée; de plus un taux d'antistreptolysines fait dans le service semblerait arguer en sa faveur (1920 unités) mais comment expliquer alors, l'absence de toux, d'expectoration, de polynucléose, la régression clinique et radiologique sans aucune thérapeutique ?

Par contre la lymphocytose, la discrète leucopénie, l'accélération de la vitesse de sédimentation et précisément cette guérison spontanée semblaient bien suggérer qu'il s'agissait là d'une pneumopathie virale banale. Les signes radiologiques pouvaient être interprétés ainsi mais comment alors expliquer ce long épisode de quatre mois, ces nombreuses rechutes, le fait que toutes les réactions sérologiques de viroses, ainsi que celles de la mononucléose infectieuse soient restées, et à plusieurs reprises, négatives ?

La forte éosinophilie sanguine pouvait-elle être le fait d'un "syndrome de Löffler" ? Mais paradoxalement c'est au moment où les signes cliniques et radiologiques étaient les plus nets que l'éosinophilie sanguine était la plus faible 7 % et c'est lors de la guérison clinique et radiologique qu'elle était la plus forte à 25 %.

La recherche de parasites fut faite (Paludisme - amibes - kyste hydatique), elle ne mit pas en évidence de parasitose pouvant l'expliquer.

D'ailleurs il faut remarquer que cette éosinophilie a déjà été signalée dans de nombreuses observations sans que l'on ait encore pu l'expliquer.

S'agissait-il d'une maladie de système, d'une collagénose ? mais aucun signe, ni aucun examen complémentaire ne permirent de retenir cette étiologie; d'ailleurs le bon état général du malade et sa sortie au bout de trois semaines d'hôpital permettaient de se rassurer à ce sujet.
Par contre, le caractère douloureux et récidivant de ces phénomènes faisaient envisager une origine vasculaire. Le tableau ressemblait à celui des embolies multiples récidivantes. L'origine ethnique du malade, le fait que chaque vol en avion était suivi d'une "rechute" firent soulever l'hypothèse d'une drépanocytose qui fut confirmée par les examens complémentaires :

- Test de falciformation fortement positif.
- Présence à l'électrophorèse de l'hémoglobine d'une hémoglobine anormale de type S à côté de l'hémoglobine normale A.
- Taux d'hémoglobine F normal à 0,6 %.

Il s'agissait donc d'un sujet porteur hétérozygote du trait drépanocytaire (type A - S) qui fit des accidents pulmonaires récidivants, à type d'infarctus, à l'occasion de vols en avion.

La seconde observation que nous rapportons maintenant a déjà fait l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (62) et de deux publications (40 et 61).

Observation n° 2 :

Monsieur Stu... Sicilien de 54 ans, célibataire et sans famille adressé dans le service du Professeur R. KOURILSKY le 12 octobre 1959 pour asthme.
Jusque vers sa vingtième année il avait souffert de douleurs intermittentes des membres inférieurs.
A 26 ans, il quitte la Sicile pour l'Algérie où il exerce la profession de représentant de commerce puis à 33 ans il vient à Paris.
Dès son enfance il aurait été gêné par de la dyspnée d'effort.
A quinze ans il se met à fumer et à vingt ans à tousser et à cracher un peu.
A 46 ans la dyspnée d'effort s'accentue apparaissant à la montée de 2 étages et s'associe à des accès paroxystiques.
A 50 ans la bronchorrhée augmente ; elle est de 20 ml. l'été, de 60 ml. l'hiver et purulente. En 1958 (53 ans) la dyspnée d'effort s'accentue, elle apparaît pour quelques marches seulement ; le sujet fait alors deux séjours dans un hôpital parisien.
La 1ère fois on signale une splénomégalie.
La spirographie montre un syndrome obstructif :

$$\frac{V.E.M.S.}{C.V.} = 30\ \%$$

Son admission dans le service est motivée par une série d'épisodes de dyspnée paroxystique.

Les signes pulmonaires sont ceux d'une obstruction bronchiolaire diffuse avec de nombreux râles sibilants dans les deux champs prédominants. Cependant à droite sans signe de condensation ni de foyer localisé, la radiographie thoracique montre des images micro-réticulo-nodulaires floues des deux champs pulmonaires plus marquées aux 2 bases avec cul de sac droit comblé et déformation diaphragmatique du même côté.

Le rapport $\frac{V.E.M.S.}{C.V.}$ est alors à 36 %.

La saturation oxyhémoglobinée systémique

est de 94,5 % au repos et de 84,5 % à l'effort.

La pCO^2 est de 52 mm de mercure.

Le pH est à 7,38

Il y a donc syndrome obstructif fixé, permanent avec toutefois positivité du test à l'acécoline.

La numération et la formule sanguine ne montrent pas d'anémie :

Globules rouges : 4.880.000

Leucocytes 7.600

dont 8 % de polynucléaires éosinophiles.

La formule blanche est par ailleurs normale.

Le traitement comporte de la théophylline, du chloramphénicol et de la gymnastique respiratoire, puis à partir du 6 décembre des corticoïdes (Triamcinolone).
3 jours après, la température s'élève à 39°; l'expectoration franchement purulente augmente et atteint 100 ml par jour; la dyspnée s'accentue, s'accompagne de cyanose, le malade se plaint de douleurs de l'hypochondre gauche, la rate déborde de 4 travers de doigt le rebord costal.
Les images pulmonaires, réticulo-nodulaires s'accentuent.

- La saturation oxyhémoglobinée au repos n'est plus que de 62 %
- La pCO^2 elle, passe à 73,8 mm de mercure.
- Le pH baisse à 7,30.
- Il apparaît alors une anémie à 3.700.000 globules rouges avec un taux d'hémoglobine à 66 %.
- Une leucocytose apparaît : 22.800 globules blancs dont 76 % de polynucléaires neutrophiles et 3 % d'éosinophiles.
- Trois hémocultures sont négatives. Les crachats ne contiennent qu'une flore banale : Pfeiffer et pneumocoques, absence de bacille de Koch.

Devant cette splénomégalie douloureuse, l'anémie, l'origine ethnique du sujet, le diagnostic d'hémoglobinopathie est envisagé.
La bilirubinémie indirecte est de 9 mg par litre. L'étude immunohématologique est négative, par contre le test de falciformation est nettement positif.

L'électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence une volumineuse tache d'hémoglobine de type S, avec à côté une autre tache dont l'identification fut impossible

en raison du prélèvement insuffisant. Le taux d'hémoglobine alcalino-résistante était de 0,81 %.

Il s'agissait donc là non pas d'une forme homozygote (S - S) mais soit d'une forme hétérozygote (S - A) soit plus vraisemblablement d'une forme associée non pas d'une thalasso-drépanocytose (absence chez notre malade d'hémoglobine foetale) mais plutôt d'une forme associée type S - C ou encore S - D.
Quoiqu'il en soit malgré la suppression de la corticothérapie et une antibiothérapie massive avec oxygénothérapie dosée le sujet mourut quelques jours plus tard, peut être à la suite d'une injection nocturne de sédatifs qui comme on le sait ont une action dépressive sur le centre respiratoire.

Les constatations anatomiques peuvent être résumées ainsi :

- Présence d'infarctus spléniques anciens et récents.
- Scléro-emphysème pulmonaire diffus sans image de thrombose des ramifications vasculaires pulmonaires.
- Plage d'hématies falciformes dans les vaisseaux des divers organes.

En résumé : il s'agissait d'un blanc, Sicilien, porteur d'une hémoglobinopathie complexe du type S - D ou encore S - C comme l'attestent la positivité du test de falciformation, les données de l'électrophorèse de l'hémoglobine et la présence d'hématies falciformes dans les vaisseaux des coupes anatomiques des différentes viscères.

L'insuffisance respiratoire chronique de ce malade s'est décompensée lors d'une surinfection bronchique. Certains facteurs, comme nous le verrons dans le chapitre consacré à la pathogénie, ont concouru pour entrainer une falciformation avec thromboses et infarctus spléniques ayant provoqué la mort du malade.
Mais avant d'étudier le mécanisme de ces phénomènes il est temps de nous interroger sur la fréquence puis sur la nature de ces manifestations pulmonaires.

III - LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES

FREQUENCE

Les manifestations respiratoires de la drépanocytose sont fréquentes comme en font foi les nombreux cas publiés dans la littérature.

- c'est ainsi qu'HENDERSON (33) compte dans ses 54 cas, 14 cas d'infections pulmonaires alors qu'il ne dénombre que 3 splénomégalies, 9 ulcères de jambe et trois ostéomyélites, notions beaucoup plus classiques et données comme signes habituels de la maladie.

- KAMLET (37) sur les 25 cas qu'il rapporte, compte au moins 11 cas de bronchopneumopathies.

- ALLUIS (2) fait état d'infections pulmonaires tuberculeuses ou non chez plus de la moitié de ses sicklémiques.

- MAC CORMICK (46) étudiant 120 autopsies de sicklémiques (S - A) trouve huit fois des altérations broncho pulmonaires nettes; un infarctus pulmonaire pour 22 infarctus viscéraux dont onze pour la rate.

Sur ces 120 cas il semble que la tare drépanocytaire soit directement responsable de la mort du sujet dans 5 cas, soit 4,2 %. Quatre de ces 5 cas sont morts dans un tableau pulmonaire aigu : 2 oedèmes aigus du poumon et 2 pneumonies.
Dans dix autres cas, la tare n'a joué qu'un rôle favorisant; sur ces dix cas 3 sujets présentaient soit une bronchite, soit un asthme ou une broncho-pneumonie.

- RIVER et coll. (66) rapportant 74 observations d'hémoglobinose (S - C) comptent 13 sujets ayant présenté des pneumopathies à répétition.

- SMITH et CONLEY (79) rapporte le cas d'un blanc Caucasien porteur d'une tare S - D qui se manifestait essentiellement par une longue histoire de bronchites à répétition et de pneumonies.

- SCOTT et coll. (74) dans leurs 63 observations ne comptent pas moins de 70 % d'infections des voies respiratoires.

- ANDERSON (3) évalue à 38 % le nombre de ses malades présentant une infection pulmonaire.

- SCOTT et coll (73) rapportent que sur 151 hospitalisations de 37 enfants porteurs de la tare, 103 hospitalisations relèvent d'infections des voies respiratoires.

- WEISS (87) et coll. pensent qu'un drépanocytaire a deux fois plus de chances qu'un autre individu de contracter une tuberculose pulmonaire.

- MACHT et ROMAN (47) trouvent des images radiologiques pulmonaires anormales chez 38 % de leurs malades.

- RUBIN (70) sur 17 cas de drépanocytose trouve 3 fois des images radiologiques anormales.

Les manifestations respiratoires sont donc fréquentes et leur fréquence est telle qu'on peut rejeter l'hypothèse d'une simple coïncidence, il y a là certainement relation de cause à effet.

Et si la drépanocytose se manifeste par des accidents respiratoires, peut être parce que les drépanocytaires sont plus sensibles que les autres aux infections pulmonaires, ces mêmes accidents peuvent la compliquer quand ils ne la révèlent pas. C'est tout au moins le cas des deux observations que nous avons rapportées.

LES DIFFERENTS TYPES D'ACCIDENTS PULMONAIRES ET LEUR MECANISME

Ces accidents sont essentiellement de deux types :

- Les infarctus d'une part et les infections broncho-pulmonaires de l'autre mais nous verrons qu'en s'intriquant il est parfois bien difficile de les distinguer les uns des autres.

Les Infarctus :

La fréquence des thromboses vasculaires dans la drépanocytose est bien connue et comme on pouvait s'y attendre les accidents pulmonaires sont avant tout des thromboses déterminant des infarctus pulmonaires; leur tableau est celui des embolies pulmonaires multiples, volontiers récidivantes comme en témoignait notre 1ère observation qui nous a semblé intéressante tant du point de vue clinique et radiologique que physio-pathologique.

- Cliniquement : elle répond assez bien aux descriptions qu'en donnent les différents auteurs.
HENDERSON (33), MOSER (51), RIVER (66), ALLUIS (2), LORTHOLARY et LEVY (45) résument ainsi les signes cliniques et radiologiques.
Le début est souvent marqué par un point de côté très douloureux, par de la dyspnée et par de la toux. L'expectoration peut manquer ou être mousseuse, muco-purulente voire même sanglante, la fréquence des hémoptysies est diversement appréciée :
MOSER (51) les donnent comme rares; au contraire pour RIVER (66) elles sont très fréquentes, sur 13 cas qu'il rapporte l'on note 9 fois une hémoptysie.
- La fièvre est habituelle et manque rarement même en dehors de tout phénomène infectieux.
- La leucocytose est fréquente mais non constante.

- L'examen du thorax : peut être muet pour LHORTOLARY et LEVY (45); ou plus souvent révéler une zone de condensation parfois un épanchement pleural discret le plus souvent bilatéral. (observation n° 1).

- Radiologiquement : les images sont variables et très disparates mais l'aspect normal est rarement rencontré pour RUBIN (70).

Il s'agit le plus souvent de petites infiltrations nuageuses à limites floues dans les lobes moyens et surtout inférieurs.

. On peut rencontrer des zones de condensation massive pour HENDERSON (33), RUBIN (70) et MOSER (51).

. De véritables miliaires pour BUECHNER (12).

. Des réactions pleurales à type d'épanchement ou de fibrose pour KAMLET (37). Ce fut le cas dans notre observation n° 1 où au syndrome pleuro-pulmonaire se surajoutaient une atteinte ganglionnaire et une congestion vasculaire prédominant dans les lobes supérieurs.

L'Evolution :

Se fait vers la résolution souvent sans traitement en dehors d'une surinfection ou d'une crise hémolytique aiguë.

Les signes radiologiques sont plus lents à régresser ce qui fut le cas de notre malade.

Une des caractéristiques de ces infarctus est leur tendance à la récidive. RAHIMTOOLA (65) insiste sur le fait qu'un syndrome d'infarctus pulmonaire à répétition doit faire évoquer la drépanocytose que par ailleurs rien n'évoque dans l'histoire clinique; notre malade n'a-t-il pas fait au moins trois "poussées" consécutives à ses vols en avion ?

Pour MOORE (51) le caractère récidivant des infarctus plaiderait en faveur de leur origine vasculaire par thrombose, leur allure clinique générale est en effet assez voisine de celle des embolies pulmonaires itératives.

Mécanisme de ces accidents.

Notre malade a fait plusieurs accidents tous consécutifs à un voyage en avion. Il ne s'agit pas là d'une simple coïncidence mais bien d'un lien de cause à effet.

L'anoxie ou plus généralement la baisse de la tension d'oxygène est habituellement tenue pour responsable de la falciformation des hématies et des phénomènes hémolytiques ou ischémiques qui en résultent.

C'est le principe même du test de falciformation in vitro (test d'EMMEL ou de BRIGGS et PETTIT). Ce rôle de l'anoxie est connue depuis 1927 grâce aux travaux de HAHN et GILLEPSIE (30).

Les observations d'infarctus après vol en avion abondent dans la littérature. Contrairement à ce qu'avaient observé HENDERSON et THORNELL (34) elles affectent aussi bien les formes homozygotes que les formes hétérozygotes de la maladie (notre observation et FINDLAY (21)).

SULLIVAN (81) rapporte ainsi l'observation d'un infarctus splénique révélé par une douleur sous costale gauche brutale et violente lors du survol des Montagnes Rocheuses; des modifications électrocardiographiques firent soulever l'hypothèse de microthromboses des branches des coronaires occasionnées par la falciformation.

D'autres observations, similaires, d'infarctus spléniques provoqués chez des sicklémique par le vol en altitude furent rapportées par divers auteurs (69, 77).
Si l'anoxie ou la baisse de la pression partielle d'oxygène est bien en cause, par quel mécanisme intime intervient-elle dans la constitution de ces thromboses ?
La drépanocytose, qu'il s'agisse de sicklanémie (forme homozygote), de sicklémie (forme hétérozygote) ou encore de formes associées, entre dans le cadre général des hémoglobinopathies.

C'est dire que le facteur déterminant est bien la "malformation" génétique de l'hémoglobine.

Depuis les travaux de WELLS et ITANO (86), SMITH et CONLEY (78) et INGRAM, on connaît mieux la structure de l'hémoglobine de la drépanocytose. Elle se caractérise par deux hémi-molécules comprenant chacune 300 acides aminés. Sur une des chaînes peptidiques qui compose cette demi-molécule d'hémoglobine, un seul acide aminé, par une erreur génétique encore inexpliquée, la valine vient remplacer un acide glutamique; et cette substitution suffit à entraîner une diminution considérable de la solubilité de l'hémoglobine S de la drépanocytose. Cette diminution de solubilité fait que lorsque l'hémoglobine est réduite, c'est à dire quand la tension d'0^2 diminue, elle se cristallise à l'intérieur même des globules rouges tarés; l'hématie perd alors sa forme normale et prend cet aspect caractéristique en faucille ou en filaments.
Il perd sa souplesse, a tendance à s'agglutiner dans les fins capillaires où la circulation en temps normal s'effectue avec difficulté, la viscosité sanguine augmente, il y a stase (HARRIS 31) et à un degré de plus thrombose intravasculaire et partant ischémie.

Ce phénomène n'est pas une vue de l'esprit, il a pu être démontré expérimentalement au niveau de la rate grâce au radiochrome chez des volontaires sicklémiques soumis à une hypoxie expérimentale (44).

De plus l'hémoglobine S par sa constitution chimique même, fixe moins d'oxygène que l'hémoglobine normale.

C'est encore la falciformation des hématies qui explique la diminution de moitié de la vie de ces hématies tarées; ce qui explique les crises d'anémie hémolytique de ces malades. L'anémie va encore aggraver la situation car on a pu démontrer que lorsque le taux d'hémoglobine baisse les tissus extraient un taux plus grand de l'oxygène érythrocytaire : il y a là réaction en chaîne.

Ces thromboses peuvent siéger n'importe où, dans la rate et de multiples infarctus rendent souvent celle-ci fibreuse et petite; dans les capillaires pulmonaires; dans le cerveau; dans les coronaires; dans les corps caverneux déterminant un priapisme; dans les os enfin.

Infarctus et embolies graisseuses :

La thrombose des petits vaisseaux des cavités médullaires, suivie de nécrose de la moelle osseuse, peut donner lieu à la migration de petits embols de graisse vers les poumons donnant ainsi de petits infarctus pulmonaires. Quelques accidents de ce type ont été rapportés par SHELLEY et CURTIS (75) et par GRABER (26). Dans ce cas les troubles respiratoires coïncident avec des douleurs osseuses ou leur font immédiatement suite. Ce n'est pas le cas de notre malade et cette étiologie ne semble pas devoir être retenue ici.

Principales causes d'anoxie :

A côté de l'anoxie provoquée par l'altitude il faut rapprocher les baisses de pression d'oxygène qu'entraîne l'effort musculaire intense; l'anesthésie chirurgicale. En effet les complications post-opératoires sont fréquentes et les cas de mort après l'intervention ne sont pas rares; six cas de mort sont ainsi rapportés par PRATT-THOMAS et SWITZER (64), HARVIER (53) soulignent les dangers de l'anesthésie chez les drépanocytaires.

Il faudra particulièrement veiller à ce qu'ils ne s'encombrent pas et qu'ils ne se surinfectent pas après l'intervention.

Il faudra également être prudent chez la femme enceinte au moment de l'entrée en travail et surtout à la phase d'expulsion; la consommation d'0^2 augmentant alors notablement des risques de falciformations et de thromboses sont possibles (SWITZER et FOUCHE 82).

- Les infections respiratoires parce qu'elles diminuent notablement les échanges respiratoires et ce faisant la pression partielle d'0^2 sont une cause importante de falciformation et de thromboses.

- Il en est de même pour les fibroses pulmonaires et les insuffisances respiratoires chroniques (ACKENHEAD - 1 -) et notre seconde observation rapportait l'histoire d'un insuffisant respiratoire chronique qui révéla et décompensa sa tare à l'occasion d'une infection bronchique banale.

Autres causes de falciformation :

- A côté de la désaturation oxyhémoglobinée qui reste la cause déterminante d'autres facteurs de falciformation peuvent être retenus : ce sont les modifications du pH et la fièvre.

Le pH :

- Le rôle de la baisse du pH a été souligné par LANGE (41) puis par GREEBERG (27). Cette baisse, comme celle de la saturation oxyhémoglobinée provoque falciformation et accentuation de la fragilité mécanique des hématies porteuses d'hémoglobine S.
D'autres auteurs, comme HARRIS (31) MAC CORMICK (46) et TAYLOR (83) font aussi mention de la baisse du pH dans ce mécanisme.
NADEL (53) rappelle que chez le drépanocytaire le risque chirurgical est accru, non seulement parce que la moindre désaturation oxyhémoglobinée mais encore parce que la moindre variation du pH, est susceptible de déclencher le cercle vicieux de falciformation et de thrombose.

La fièvre :

La fièvre joue un rôle non négligeable dans les phénomènes de falciformation comme l'a montré PATERSON (58) : en effet la fièvre entraîne une augmentation de la dissociation de l'oxyhémoglobine dans les capillaires sanguins.

- Ainsi s'expliquent que infections et accidents évolutifs de la drépanocytose soient souvent liés; qui plus est l'association de ces facteurs quasi obligatoire, car dépendant les uns des autres, peut venir révéler bruyamment la maladie jusque là muette cliniquement.

- Infection broncho-pulmonaire, insuffisance respiratoire, fièvre, baisse du pH et chute de la tension oxyhémoglobinée ne sont-elles pas réunies dans l'observation n°2 ?

Une semblable observation a été rapportée par ACKENHEAD (1) : Il s'agissait d'un noir atteint de drépanocytose et de fibrose pulmonaire et chez qui une désaturation oxyhémoglobinée engendra une crise hémolytique mortelle.

MARCHAL et BILSKY-PASQUIER (48) rappellent que les infarctus viscéraux, surtout spléniques, surviennent lors des baisses de la tension d'O^2 aussi bien chez les sicklanémiques que chez les sicklémiques.
MAC-CORMICK (46) repris par MARTIN dans sa thèse (49) montre que la sicklémie, qui dans les conditions habituelles ne donne lieu à aucune manifestation clinique, peut se révéler et devenir mortelle dans les conditions que nous nous sommes efforcés d'analyser plus haut.
Il convient de signaler que chaque fois qu'une manifestation pathologique ne fait pas sa preuve chez un noir ou même chez un blanc du bassin méditerranéen il serait souhaitable qu'un test de falciformation soit fait afin d'éliminer une drépanocytose méconnue (thèse de FORD 22).

Thromboses, infarctus, infections pulmonaires : leurs intrications.

- Il n'est pas toujours facile en présence de manifestations pulmonaires (FOURQUET 23) de faire la part de ce qui revient à la thrombose et de ce qui revient à l'infection. Si l'infection, nous l'avons vu, peut entraîner une thrombose et un infarctus, celui-ci à son tour peut se surinfecter secondairement et aggraver ainsi le tableau initial en le modifiant; nous sommes là en présence d'une de ces réactions en chaîne que nous évoquions plus haut.

- Le tableau clinique ne permet pas toujours un diagnostic précis, le foyer pulmonaire, les images radiologiques fugaces et polymorphes, l'hyperleucocytose peuvent se voir dans les deux cas; l'hémoptysie est un bon signe d'infarctus mais elle n'est pas constante.

L'analyse de l'expectoration n'est pas toujours probante, si SPROULE et coll. (80) ont pu faire habituellement la preuve de l'origine pneumococcique de ces accidents, HENDERSON (33), MOSER (51) sont d'accord pour dire que d'ordinaire l'étude bactériologique ne met pas en évidence d'agent pathogène spécifique.

- L'évolution de ces accidents n'apporte pas non plus d'argument décisif en faveur de l'une ou l'autre étiologie, ils peuvent régresser sans antibiotique (observation n°1) et observation rapportée par BACH (6), ou avec antibiotiques en cas de surinfection secondaire par exemple. Ils peuvent s'aggraver malgré leur emploi (observation n° 2).

Le caractère récidivant est pour MOSER (51) un bon argument en faveur du caractère vasculaire des phénomènes.

Nous le voyons, il est souvent difficile, devant un accident pulmonaire, de dire : infarctus ou pneumopathie infectieuse voire infarctus surinfecté ou pneumopathie bactérienne cause d'un infarctus. Il est probable que ces phénomènes s'intriquent d'une manière complexe.

HYPERSENSIBILITE DES DREPANOCYTAIRES AUX INFECTIONS RESPIRATOIRES

On a vu comment la drépanocytose pouvait se compliquer d'accidents pulmonaires. Nous avons également insisté sur la décompensation d'une tare jusqu'alors méconnue par des infections respiratoires intercurrentes, celles-ci nous a-t-il semblé jouent le rôle de catalyseurs dans ces réactions en chaîne qui peuvent emporter le malade. Comme nous le disions plus haut ces infections respiratoires sont fréquentes. Cette fréquence est-elle le fait du hasard ou au contraire comme l'affirment KILLINGSWORTH et WALLACE (39) les drépanocytaires sont-ils plus souvent sujets aux infections broncho-pulmonaires que les sujets sains ?

SCOTT et coll. (74) trouvent une grande fréquence (70 % environ de leurs 63 cas) d'infections hautes et de pneumonies récidivantes. KAMLET (37) sur 25 cas trouve 11 bronchopneumopathies dont deux bronchites, une rhinopharyngite et une angine avec otite ayant entraîné presque toujours une crise de déglobulisation aiguë voire la mort dans un tableau d'infarctus.

HENDERSON (33) constate dans sa série de 54 cas non seulement une forte proportion de pneumonies mais encore d'infections bronchiques ou respiratoires hautes ayant précédé l'infection pulmonaire proprement dite.

Dans un des 120 cas autopsiés par MAC CORMICK (46) et dans l'un des 3 cas mortels de RIVER (66) une simple trachéo bronchite avait suffi à déclencher la crise drépanocytaire mortelle.

Devant cette susceptibilité plus grande des porteurs de la tare aux agents microbiens et aux infections doit-on avec SPOULE (80) soulever l'hypothèse d'un éventuel déficit immunologique ? C'est une question que nous posons et à laquelle on n'a pas encore donné de réponse.

DREPANOCYTOSE ET TUBERCULOSE PULMONAIRE

C'est dans une optique identique que WEISS et STEICHER (87) affirment que la tare drépanocytaire prédisposerait leurs porteurs à la tuberculose pulmonaire. Ces auteurs trouvent que le trait drépanocytaire est 2 fois plus fréquent chez des noirs tuberculeux admis à l'hopital de Philadelphie que chez des noirs non tuberculeux.

Le trait drépanocytaire (forme hétérozygote de la maladie) aurait dont une signification clinique bien définie et déterminerait, en partie, la réponse de certains noirs à l'infection tuberculeuse.

Les travaux de WEISS et STEICHER n'ont pas été confirmés par ROSENBLUM (68), VANDEPITTE (85) et KATZ (38). Pour ces auteurs le trait drépanocytaire ne prédisposerait nullement son porteur à la tuberculose.

PNEUMOPATHIES VIRALES ET CRISES ERYTHROBLASTOPENIQUES

Les affections pulmonaires aiguës virales peuvent déclencher des accidents d'érythroblastopénie aiguë.

- SINGER (76) relate une telle crise au cours d'une pneumopathie atypique avec taux élevé d'agglutinines froides.

- CHERNOFF (14) rapporte une crise identique au cours d'une pneumopathies interstitielle due à une mononucléose infectieuse; LEVIN (43) en rapporte un cas également.

- Le tableau clinique est caractérisé par une brusque aggravation de l'anémie avec tableau souvent dramatique (LHORTOLARY et coll. 45) avec disparition des réticulocytes sanguins et des érythroblastes de la moelle. Le traitement consiste à transfuser le malade. Au bout de quelques jours cette "panne" médullaire régresse et l'érythropoïèse reprend.

AUTRES CONSEQUENCES DES ACCIDENTS RESPIRATOIRES.

Outre les complications de la maladie drépanocytaire proprement dite (infarctus pulmonaires ou viscéraux, crises d'hémolyse aiguë, etc...) les infections pulmonaires par leur caractère récidivant peuvent aboutir à une hémosidérose pulmonaire (RUBIN 70) avec image de type miliaire pour BUECHNER (12).

- L'on conçoit facilement que ces accidents pulmonaires en se répétant puissent entraîner une fibrose pulmonaire (29 et 16).
On pourrait se demander à la rigueur si la tare globulaire par son rôle favorisant de l'infection respiratoire n'a pas, pour une part, favorisé chez notre malade (observation n°2) l'infection bronchique et son invétération en bronchopathie chronique aboutissant à un emphysème sévère.

- Ces épisodes pulmonaires sont en outre responsables comme l'ont montré SPROULE (80) et FOWLER (24) d'une désaturation artérielle systémique plus souvent en rapport avec des phénomènes de courts-circuits multiples dans le parenchyme pulmonaire trop souvent agressé qu'avec un trouble de diffusion.

- On conçoit enfin que la drépanocytose par ses accidents pulmonaires puisse à la longue aboutir à un coeur pulmonaire chronique avec dilatation des cavités droites, dues à l'hypertension artérielle pulmonaire.
Mais SPROULE (80) dont les constatations hémodynamiques concordent avec celles de LEIGHT (42) estime que le gros coeur des drépanocytaires est plus souvent imputable aux perturbations hémodynamiques dues à l'anémie qu'au coeur pulmonaire chronique.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Devant le grand polymorphisme de la maladie il faut penser à la drépanocytose certes chez le noir mais aussi chez le blanc.

Il faudra y penser devant des phénomènes respiratoires à types d'infarctus ou d'infections dont le caractère principal est celui de récidiver toujours dans les mêmes conditions.

Y penser c'est en faire le diagnostic.

En dehors des crises :

- Il faut, chaque fois que cela s'avère possible, déconseiller les mariages entre les sujets porteurs de la tare.

- Il faut leur déconseiller les voyages en avion surtout en avion non pressurisé de même que les séjours en haute montagne.

- Des précautions toutes particulières devront être prises chaque fois que l'on aura à les opérer ou à les accoucher.

- Il faut leur interdire le sport et l'exercice physique violent chaque fois qu'ils sont en période anémique.

Le traitement des crises:

demeure très pauvre et la multiplicité même des produits préconisés montre bien que nous ne savons pas encore traiter cette "erreur génétique".

En cas de crise

le repos au lit sera de mise; En cas d'anémie le recours aux transfusions est nécessaire; il n'est pas dépourvu de tous risques (53 et 58) car les transfusions peuvent être génératrices de fièvre et ce faisant de falciformation.

- Il est toujours préférable d'employer des hématies déplasmatisés (53).

- Les antibiotiques, souvent inefficaces (6) sont à prescrire chaque fois qu'il existe de la fièvre car, nous y avons insisté, il n'est pas toujours facile de préciser si on est en présence d'une infection ou d'une thrombose.

ANDERSON (4) rappelant le rôle de l'infection dans le déclenchement des crises, souligne l'intérêt des antibiotiques en cas d'infections intercurrentes (dentaires, raso-sinusiennes, otitiques, cutanées).

PRATT-THOMAS (64) se basant sur des faits physio-pathologiques conseille l'oxygénothérapie ; en fait l'oxygène non seulement ne fait pas régresser la falciformation des hématies car celle-ci se fait en amont des alvéoles mais encore ne ferait que bloquer l'érythropoïèse aggravant ainsi l'anémie (LHORTOLARY 45).
ANDERSON (4) estime que l'oxygène ne doit être utilisé qu'en cas de dyspnée et non systématiquement.

- On a proposé l'acétazolamide qui inhiberait, tout au moins in vitro, la falciformation des hématies (17).

- Les alcalins tel que le bicarbonate de sodium, ont été préconisés notamment par GREEBERG (28) car on sait que l'acidose est une des causes favorisant la falciformation.

- L'A.C.T.H. et les corticoïdes n'ont guère donné de succès (nous avons vu l'échec complet de la triamcinolone dans notre seconde observation et peut être même son rôle aggravant en favorisant l'infection bronchique).

- Les anticoagulants logiques d'emploi puisqu'il existe bien une hyperviscosité sanguine, avaient donné quelques espoirs. ROADMAN (67) a ainsi obtenu dans un cas un espacement significatif des crises mais les anticoagulants ont vite déçu et ils ne sont pas exempts de dangers (72).

- BOUNAMEAUX (8) a observé que la Nivaquine et divers antihistaminiques (Phénergan, Largactyl, Antistine) inhibaient in vitro la falciformation mais à des concentrations supérieures aux doses thérapeutiques usuelles. Il est possible d'espérer que de nouveaux dérivés auront la même action mais à des doses utilisables chez l'homme. C'est tout au plus une voie de recherche; quoiqu'il en soit actuellement le véritable traitement reste encore à trouver.

Et ce sera, peut être, la biochimie moléculaire qui résoudra ce problème, car la drépanocytose est en fin d'analyse une malformation moléculaire portant sur une des chaînes entrant dans la constitution de la molécule d'hémoglobine normale.

CONCLUSIONS

A propos de deux observations qui, nous semble-t-il, se complètent l'une l'autre, nous avons essayé de montrer que les manifestations pulmonaires de la drépanocytose, homozygote, hétérozygote ou associée à une autre hémoglobinopathie, sont fréquentes.

- Ces accidents pulmonaires sont essentiellement représentés par les infarctus et par les infections broncho-pulmonaires et respiratoires hautes.
Il nous est apparu parfois difficile de les différencier tant ils s'intriquent dans la pratique.

- Leur intérêt tient à ce que souvent ils viennent révéler la maladie jusqu'alors méconnue, posant alors de difficiles problèmes diagnostiques, mais penser à la drépanocytose c'est en faire le diagnostic, tant sont simples à réaliser le test de falciformation et l'électrophorèse de l'hémoglobine.

- Ces accidents sont liés en dernière analyse à une désaturation oxyhémoglobinée due certes à l'anoxie d'altitude, mais aussi aux infections respiratoires, à la fièvre et à la modification du pH sanguin.

- Ce sont là les principaux facteurs physiopathologiques des troubles observés au cours de la drépanocytose dont le substratum est, comme on le sait, une tare génétique de la structure moléculaire de l'hémoglobine.

- Il est apparu que les porteurs de la tare drépanocytaire sont particulièrement enclins à contracter ces infections pulmonaires qui risquent de les décompenser et qui par leurs récidives modifieront le poumon et retentiront sur le coeur droit.

Du point de vue thérapeutique, le traitement reste encore à trouver.
Les transfusions, les antibiotiques sont d'un appoint précieux.
Les antihistaminiques et le Largactyl permettent des espoirs, mais ils sont encore au stade de l'expérimentation.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur R. KOURILSKY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

(classée par ordre alphabétique d'auteurs).

1 - ACKENHEAD, WELSCH HULL

Cor pulmonal in a case of interstitial fibrosis of the lungs with death in a sickle cell crisis.
Circulation 1958, 18 p.423.

2 - ALLUIS

L'incidence pathologique éventuelle du sickle cell trait.
Thèse Marseille 1953.

3 - ANDERSON et WARE

Disease of children.
Amer.J.1932, 44, 1055.

4 - ANDERSON M., WENT L.N., MAC IVER J.E. et DIXON H.G.

Sickle cell disease in pregnancy.
Lancet 1960, 2 p516.521.

5 - ATTAL Cl.

Complications osseuses et pulmonaires de la drépanocytose.
Journées Pédiatriques 1960, p.52-59.

6 - BACH Ch., JOLLY G., JAMI J.

Hémoglobinose S.C. et pneumopathies récidivantes.
Ann. de Pédiatrie SHP.42 Janvier 1966. p.61-67.

7 - BOBER N., BRUNO M.S., WEINBERG S.B., JONES F.M. et WEINER J.

Fatal intravascular sickling in a patient with sickle cell trait.
New England. J.Méd.1960, 263. p.947-949.

8 - BOUNAMEAUX Y.

Action inhibitrice de la Nivaquine et de divers antihistaminiques sur la formation d'hématies en faucille dans l'anémie drépanocytaire.
C.R. Soc.Biol.1961. 155 p.425.

9 - BOUVIER J.B., FAULONG L., SALOMAND O. et de TRAVERSE P.M.

Un cas de drépanocytose chez un Nord-Africain de race blanche suivi depuis près de 8 années.
Bull.Mém.Soc.Méd. des Hop. de Paris.1962. 113. p.1119-1125.

10 - BRAIN P.

The sickle cell trait : its clinical signifiance.
South Africa Méd.J.1952.26 p.925-928.

11 - BRUMPT L.C. et BENRACHID S.

Les hémoglobinopathies.
Revue du Praticien. T.XV n°23. Sept.65. p.3073-3083.

12 - BUECHNER H.A.

The differencial diagnosis of miliary diseases of the lungs.
Méd.Clin. Noth America. 1959. 43. p89-111.

13 - CARROL D.R. et EVANS J.W.

Roentgen findings in sickle cell anemia.
Radiology 1949. 53. p 834.

14 - CHERNOFF A.I. et JOSEPHSON A.

Acute erythroblastopenia in sickle and infection mononucleosis.
Amer. J.disease child.1951. 82. 310.

15 - COQUERY

A propos d'un cas de drépanocytose.
Thèse, Paris 1964. Dactylo n°478.

16 - COURY Ch. et THIBAUT Ph.

L'actualité pneumo-phtisiologie en 1959 - 1960.
Revue du Praticien 1961. 11.p.213-241.

17 - DACIE J.V.

Haemolytic anemiase.
Part I. 1960. Churchill.

18 - DIGGS L.W.

The incidence and signifiance of the sickle cell trait.
Ann.Int.Méd. 1933.p.769-778.

19 - DUMPTE Alain.

La drépanocytose.
Thèse Paris 1963. Dactylo n° 694.

20 - E.M.C.

Le poumon.

21 - FINDLAY G.M., BOULTER et MAC GIBBON

A note on sickling and flying.
J.Roy.Army.Méd.Corps. 1947. 89. p.138.

22 - FORD.

Les manifestations cliniques des sicklanémies formes de révélation.
Thèse Lille 1964. Dactylo.

23 - FOURQUET R.

La distrophie falciforme des hématies.
Les syndromes sicklanémiques.
Thèse Bordeaux 1952.

24 - FOWLER N.O., SMITH O. et GREENFIELD J.C.

Arterial blood oxygenation in sickle cell anemia.
Amer.J.Méd.sci. 1957. 234-449.

25 - GIRARD P., BERNARD R., ORSINI A., PINSARD N.

Dyshémoglobinoses S et C associées et pneumopathies récidivantes.
Marseille Médical 1962. n° 7. Mars.

26 - GRABER S.

Fat embolization associated with sickle cell crisis.
South Méd.J.1961. 54. p.1395-1398.

27 - GREEBERG M.S., KASS E.H., CASTLE W.B.

Studies on the destruction of red blood cells. Factors influencing the role of S. hemoglobin in the pathologic physiology of sickle cell anemia and related disorders.
J.Clin.Invest. 1957. 36 p.833-844.

28 - GREEBERG M., KASS E.H.

Alkali in the treatment of painful crisis in patients with sickle cell anemia.
Proc.Am.Soc. Clin.Invest. 1956. 48. p.25.

29 - GRIVAUX M.

Les fibroses pulmonaires.
Maroc Médical 1959. 33. p.1106-1113.

30 - HAHN E.V. et GILLESPIE E.B.

Sickle cell anemia report of case greatly improved by splenectomy.
Arch. Méd. 1927. 39. p.233-254.

31 - HARRIS J.W., BREWSTER H.H., HAUR T.H. et CASTLE W.B.

Studies on the destruction of red blood cells; the biophysics and the biology of the sickle cell disease.
Arch.Int.Méd. 1956. 97 p.145.

32 - HARVIER P., FAULONG L. et BRUMPT L.C.

Le danger de l'anesthésie au protoxyde d'azote chez les noirs porteurs d'hématies falciformes.
Bull.Académ. Méd. 1952. 46. p.345-347.

33 - HENDERSON A.B.

Sickle cell anemia. Review of 54 cases.
Amer. J.Méd. 1950. 9. p.757-765.

34 - HENDERSON A.B. et THORNEL H.E.

Observations on the effect of lowered oxygen tension on sicklaemia and sickle anemia among military flying personnel.
J.LAB. Clin. Méd. 1946. 21. p.769-776.

35 - HERRICK J.B.

Peculiar elongatid and sickle shaped red blood corpuscules in a case of severe anemia.
Arch. Int. Méd. I. 6. 517. 1910.

36 - HENSE G.A.

La Drépanocytose.
Editions "Médecine tropicale". Marseille. p.23-34.

37 - KAMLET Jérôme.

A propos de 24 cas d'anémies à hématies falciformes et du trait drépanocytaire.
Les manifestations cliniques et les problèmes diagnostiques.
Thèse Paris 1959.

38 - KATZ S. et MAC KURDY P.

Sickle cell trait and tuberculosis.
Ann. Rev. Pulm. Dis.1961. 83. p.130.

39 - KILLINGSWORTH W.P. et WALLACE S.A.

Sicklaemia in the south west.
South Méd.J.1936. 29 p.941-944.

40 - KOURILSKY R., MALASSENET R., PIERON R., DEMAY Cl., JACQUILLAT Cl., VERLEY J.M. et LEWI D.

Sur les manifestations respiratoires de la drépanocytose.
A propos d'un cas personnel.
Journ. Méd et Chir. Thorac. Tome 17 nº 2. 1963. p.213-229.

41 - LAUGE R.D., MINNICK V. et MOORE C.V.

Effect of oxygen tension and of pH on the sickling and mechanical fragility of erythrocytes from patients with sickle cell anemia and sickle cell trait.
J.LAB.Clin. Méd. 1951. 37. p.789.

42 - LEIGHT L., SNIDER T.H., CLIFFORD G.O. et HELLEMS H.J.M.

Hémodynamic studies on sickle cell anemia.
Circulation 1954. 10. p.653.

43 - LEVIN W.

A symptomatic sickle cell trait.
Blood 1958. 13. 904.

44 - LEWIN W.C., BAUD W.D., PERRY J.E. et ZUNG W.W.K.

Th experimental production of splenic sequestration of erythrocytes in patients with cell trait.
J.Lab.Clin. Méd. 1957. 50 p.926.

45 - LORTHOLARY P. et LEVY J.P.

Manifestations pulmonaires et cardiaques de la drépanocytose.
Le poumon et le coeur XXI. 1965. 4. p.405-409.

46 - MAC CORMICK

The pathology of sickle cell trait.
Amer.J.Méd.Sci. 1961. 241 p.329-336.

47 - MACHT S.H. et ROMAN P.W.

Radiology 1948. 51. p.697-707.

48 - MARCHAL G. et BILSKY PASQUIER Q.

Les infarctus de la rate.
Revue du Praticien 1960. 10. p.725-746.

49 - MARTIN

Les formes hétérozygotes de la drépanocytose.
Thèse Paris 1964. Dactylo n° 1002.

50 - MENGEL Cl.E., SCHAUBLE J.F. et HAMMOND Cl.B.

Infarct necrosis of the liver in a patient with S.A. hemoglobin.
Arch. Int. Méd. 1963.III. p.93-98.

51 - MOSER K.M., LUCHSINGER P.C. et KATZ S.

Pulmonary and cardiac function in sickle cell lung disease : preliminary report.
DIS.Chest. 1960, 37. p.637-648.

52 - MUNGUR

La Drépanocytose
Thèse Paris 1964. Dactylo n° 110.

53 - NADEL J.A. et SPIVACK A.P.

Surgical menagement of sickle cell anemia; the use of packed red blood cell transfusions.
Ann. Int.Méd. 1958. 48 p.399-406.

54 - NEEL J.V.

The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease.
Médecine 26. 1947 p.115-153.

55 - NEEL J.V.

The detection of the genetic carriers of hereditary disease.
Amer.J.HUM.GEN.I. 1949 p.19-36.

56 - NEEL J.V.

The inheritance of sickle cell anemia.
Science 110. 1949. p.64-66.

57 - NEEL J.V.

The inheritance of the sickling phenomenon with particuliar reference to the sickle cell disease.
Blood 6. 1951 p.389-412.

58 - PATERSON J.C.S. et SPRAGUE C.C.

Observation on the genesis of crisis of sickle cell anemia.
Ann.Int.méd. 1959. 50. p.1502-1507.

59 - PAULING et coll.

Sickle cell anemia, a molecular disease.
Science 1949. p.543-548.

60 - PERELMAN

Hemoglobinopathies génotypiques.
Feuillets de Patho-Médicale.

61 - PIERON R. et DEMAY Cl.

Les manifestations respiratoires de la Drépanocytose.
L'oeuvre médicale Oct.63 p.91-96.

62 - PIERON R., DEMAY Cl., JACQUILLAT Cl., VERLEY J.M., et KOURILSKY R.

Infarctus splénique par insuffisance respiratoire au cours d'une drépanocytose du blanc.
Bull et Mém. de la Soc.Méd. des Hôpitaux de Paris n° 11, Juin 62, p.888-893.

63 - POLET Daniel

A propos de 3 cas de drépanocytose.
Thèse Paris 1965. Dactylo n° 322.

64 - PRATT-THOMAS H.R. et SWITZER P.K.

Sicklemia : its pathological and clinical signifiances.
South Méd. J. 1949. 5. p.376-383.

65 - RATTIMTOOLA S., GOOD G.G. et DAVIES P.D.B.

Pulmonary infarction in disorders associated with the sickle cell trait.
THORAX 1960. 15 .p.320.

66 - RIVER (GL), ROBBINS A.B. et SCHARTZ S.O.

S.C. hemoglobin a clinical study.
Blood 1961. 18. p.385-416.

67 - ROADMAN Th., MYERSON R.M. et PASTON B.H.

Preventions of the painful crisis of sickle cell anemia with prothrombopenic anticoagulants : report of a case.
Amer. J.Méd.Sci. 1961. 240 p.707-710.

68 - ROSENBLUM R., KABAKOW B., LICHTMAN H.C. et LYONS H.A.

Sickle cell trait and disease in pulmonary tuberculosis.
Arch.Int.Méd. 95. 1955. 54.

69 - ROTTER R., LUTTGENS W.F., PETERSON W.L., STOCH A.E. et MOTULSKY A.G.

Splenic infarction in sicklemia during airplane flight : pathogenesis, hemoglobin analysis and clinical features of six cases.
Ann.Int.Méd. 1956. 44. p 247-270.

70 - RUBIN E.F.

The lung as a mirror of systemic disease.
Charles C.Thomas Publisher. 1956. p.54-57. Springfield Illinois U.S.A.

71 - SAINT-AIME C.H.

Etude critique des maladies drépanocytaires chez les sujets de race blanche.
Thèse Paris 1961. Dactylo n° 893.

72 - SALVAGGIO J.E., ARNOLD C.A. et BANOV C.H.

Longterm anticoagulant in sickle cell disease.
A clinical study. New England J.Méd. 1963. 269 p.182.

73 - SCOTT R.B., BANKS L.O., JENKINS M.E., HAWFORD R.P.

Journal pediatric 1951. 39. p.460-471.

74 - SCOTT R.B., FERGUSON et JENKION-CLARK

Studies in sickle cell anemia : clinical manifestations in children.
Amer. J. of Disease of children 90 (6) p.682. 1955.

75 - SHELLEY W.M. et CURTIS E.M.

Bone marrow and fat embolism in sickle cell anemia and sickle cell hemoglobin C disease.
Bull. John Hopkins Hospital 1958. 103 p.8.

76 - SINGER K., NOTULSKI A.G. et WILE S.A.

Aplastic crisis in sickle cell anemia. A study of its mecanism and its relationship to other types of hemolytic crisis.
J.LAB.Clin. Méd. 1950. 35. 721.

77 - SIPERMANN H.H. et GRAHAM J.L.

Abdominal crisis associated with sicklemia and air plane flights. A report of two cases.
Amer.J.Surg. 1962. 103 p.269-272.

78 - SMITH E.W. et CONLEY C.L.

Clinical features of the genetic variants of sickle cell disease.
Bull John Hopkins Hosp. 1954. 94. p.289-318.

79 - SMITH E.W. et CONLEY C.L.

Sickle cell hemoglobin D. disease.
Arch. Int.Méd. 1959. 50. p.94-105.

80 - SPROULE B.J., HALDEN E.R. et MILLES W.F.

A study of cardiopulmonary alterations in patients with sickle cell disease and its variants.
J.Clin.Invest. 1958 - 37 p.486-495.

81 - SULLIVAN C.H.

Danger of airplane flight to persons with sicklemia.
Ann. Int. Méd. 1950, 32. p.339.

82 - SWITZER P.K. et FOUCHE H.H .

The sickle cell trait incidence and influence in pregnant coloured women.
Amer.J.Méd.Sci. 1948. p.330-332.

83 - TAYLOR D.E. et SAMMONS B.P.

Sicklemia complicating chest surgery. A case report.
Dis. Chest. 1958. 34. p.646-649.

84 - TURPIN R., CAILLE R., LAFOURCADE J., MALASSENET R., CRUVEILHER J., DUPRE X., MALAFOSSE M.

Etude d'observation familiale de maladie thalasso-drépanocytaire.
Sem. des Hôp. 1962. 38. p.2587-2595.

85 - VANDEPUTTE J.M.

Tuberculose et sicklémie.
Ann. Soc. Belge. Méd.Trop. 1953. 33. p.259.

86 - WEELS J.C. et JTANO H.A.

Ration of sickle cell anemia hemoglobin to normal hemoglobin in sicklemics.
J.Biol.Chemic. 188. 1951 p.65-74.

87 - WEISS W. et STECHER W.

Tuberculosis and the sickle cell trait.
Arch. Int.Méd. 1952. 89. p.914-922.

88 - YOYO M., BIBSTEIN M. et CASSIUS de LINVAL J.

Drépanocytose et hémoglobinopathies à la Martinique. Leur traitement.
Presse Médicale 1962. 70. p.2197-2200.

TABLE DES MATIERES

I - Introduction et Rappel historique : page 1 à 3.

- Clinique : formes homozygotes, hétérozygotes et formes associées aux autres hémoglobinopathies : p. 3 à 6.

II - Observations 1 et 2 : p. 7 à 14.

III - Les manifestations pulmonaires :

- Fréquence globale : p.15 et 16.
- Les différents types d'accidents pulmonaires et leur mécanisme.
  - Les infarctus : p.17 et 18.
  - La falciformation et ses différentes causes : p.18 à 22.
    - Anoxie
    - Infections respiratoires
    - la fièvre
    - les modifications du pH.
  - Thromboses et infections pulmonaires : Intrications : p.22 et 23.
- Hypersensibilité des drépanocytaires aux infections respiratoires.
  - Les infections des voies respiratoires supérieures : p. 24
  - Drépanocytose et tuberculose pulmonaire : p. 25
- Pneumopathies virales et crises érythroblastopéniques : p.25.
- Autres conséquences des accidents respiratoires : p; 26.
  - Hémosidérose et fibrose pulmonaires.
  - Coeur pulmonaire chronique.

IV - Déductions thérapeutiques : p.27 et 28

V - Conclusion : p. 29.

VI - Bibliographie (par ordre alphabétique d'auteurs) p.30 à 38.

TABLE DES MATIERES

I - Introduction et Rappel historique : page 1 à 3.

- Cytodiagnose : formes homozygotes, hétérozygotes et formes associées aux autres hémoglobinopathies : p. 3 à 6.

II - Observations 1 et 2 : p. 7 à 14.

III - Les manifestations pulmonaires :

- Fréquence globale : p.15 et 16.
- Les différents types d'accidents pulmonaires et leur mécanisme.
- Les infarctus : p.17 et 18.
- Ou infection et ses différentes causes : p.19 à 22.
  - Virale
  - Infections respiratoires
  - La fièvre
  - Les modifications du pH.
- Tuberculose et infections pulmonaires : Infections : p.22 et 23.
- Hypersensibilité des drépanocytaires aux infections respiratoires.
- Les infections des voies respiratoires supérieures : p. 24
- Drépanocytose et tuberculose pulmonaire : p. 25
- Pneumopathies virales et grande détresse respiratoire : p.25.
- Autres complications des accidents respiratoires : p. 26.
- Bronchectasies et fibrose pulmonaires.
- Coeur pulmonaire chronique.

IV - Déductions thérapeutiques : p.27 et 28

V - Conclusion : p. 29.

VI - Bibliographie (par ordre alphabétique d'auteurs) p.30 à 36.

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V[e] -
ODÉ 58-90